

## **IMMUNOTERAPIA NELLA CANDIDOSI VAGINALE RICORRENTE (CVR)**

Giancarlo Pizza, Caterina De Vinci, Sandro Ratini, Vito Di Maio. Modulo di Immunoterapia, U.O. di Urologia, Dipartimento di Nefrologia e Urologia, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna.

Parole chiave: Candidiasi vaginale, Transfer Factor, *Candida albicans*, Immunità cellulo-mediata

### **Riassunto**

58 pazienti d'età media  $37\pm 8$  anni, (range 20-55), affette da candidosi vaginale recidivante, dopo chemioterapia locale con gli abituali antimicotici, sono state trattate con Transfer Factor (TF), un immunomodulante specifico per gli antigeni somatico e metabolico di *Candida albicans*, prodotto *in vitro* utilizzando una linea linfoblastoide. La valutazione clinica dei risultati è avvenuta mediante il calcolo dell'indice di recidività, valutato nel periodo precedente e successivo al trattamento immunomodulante. In un periodo d'osservazione di 56.320 giorni, di cui 32.109 precedente e 19.062 successivi al TF (con media, rispettivamente di  $554\pm 611$  pre-TF e  $417\pm 450$  post-TF) sono state riscontrate 429 episodi di candidosi vaginale prima e 50 dopo trattamento con un IR di 77,4 prima e 15,1 successivamente ( $p=0.0005$ , Wilcoxon accoppiato). Non si sono osservati effetti collaterali secondari. Si conclude che il trattamento con TF può essere considerato un utile elemento adiuvante nella profilassi della candidosi vaginale.

### **Introduzione**

Frequentemente ignorata dalla comunità medica, la sintomatologia legata alla candidosi vaginale ricorrente è relativamente comune e può divenire frustrante per pazienti e medici (Nyrjesy P., 2001). Al fine di una corretta terapia diviene necessaria una diagnosi accurata e tramite l'indagine colturale dell'introito vaginale si giunge, nella larga maggioranza dei casi, al rinvenimento di un'infezione fungina (Nyrjesy P., 2001). In tali pazienti i fattori relativi all'ospite giocano un ruolo molto importante (Fidel PL Jr 2002) e la *Candida albicans*, sebbene abituale commensale dell'intestino e del basso tratto riproduttivo femminile, è l'agente infettivo più frequentemente posto in causa (Fidel PL Jr, 2002). Tutto ciò avviene non ostante la presenza di un'immunità protettiva specifica contro la candida, la quale, usualmente, previene l'infezione nel soggetto normale.

Studi condotti in modelli animali suggeriscono un'importante attiva partecipazione di sottopopolazioni linfocitarie nell'immunità cellulo-mediata anti-candida a livello vaginale (Santoni G, 2000). I preparati istologici allestiti sui tessuti vaginali di ratti, cui

sono state adottivamente trasferite cellule linfoidi immuni verso la candida, hanno evidenziato un'importante infiltrazione di linfociti, con prevalenza di CD4+, sia nella lamina propria che nell'epitelio vaginale confermando il ruolo chiave attribuito ai linfociti T nella cura e prevenzione dell'infezione da *Candida albicans* (Santoni G, 2000).

Piccini e Coll. (2002) infine, mediante uno studio accurato dei profili linfocitari del sangue periferico e del secreto vaginale di donne con CVR, hanno confermato una risposta immunitaria anti-candida, locale e sistemica, altamente polarizzata verso i linfociti Th-1, che non si riscontra negli individui normali.

Inoltre, Carvalho e Coll. (2002), hanno confermato che le cellule mononucleate del sangue periferico di pazienti con CVR mostrano una bassissima produzione di interferone gamma, importante nell'eradicazione di malattie fungine, dovuto ad un'eccessiva produzione di IL-10 che esercita un'azione soppressiva della risposta immune specifica.

Sulla scorta degli studi suaccennati, che confermano come la CVR sia da annoverarsi tra immunodeficienze primitive, sebbene a basso e prevalente screezio dell'immunità cellulo-mediata, (Rosen, FS et al., 1993; Luzi, G., et al, 1983) e di precedenti studi sull'immunoterapia con Transfer Factor specifico verso la candida in pazienti affette da candidosi muco-cutanea cronica (Levin AS, et al, 1970; Kirkpatrick, CH, 1983; Littman BH, et al, 1978; Conte 1983; Masi, 1996) e/o di cistiti ricorrenti in donne con CVR (De Vinci, C., 1996) cui sono seguiti buoni risultati clinici, abbiamo ritenuto plausibile sottoporre ad immunoterapia le pazienti affette da CVR utilizzando il TF specifico per la candida. Quest'ultimo è stato prodotto in vitro utilizzando una linea linfoblastoide come precedentemente descritto (Masi, M., et al., 1996).

## **Materiali e Metodi**

*Pazienti.* 58 pazienti, affette da candidosi vaginale ricorrente, con conferma di colonizzazione vaginale da *Candida albicans*, ottenuta mediante coltura del tampone vaginale, sono state sottoposte a trattamento nell'arco di 6 anni. L'età variava da 20 a 55 anni ( $37\pm 8$ ) e la candidosi persisteva, in alcuni casi, da molti anni. In tutte le pazienti il solo trattamento chemioterapico antifungino, ripetutamente instaurato, non era stato in grado di eradicare la malattia in quanto, alla sua sospensione questa recidivava regolarmente.

*Trattamento con Transfer factor.* Per la produzione del TF abbiamo proceduto alla selezione di donatori sani, partners di donne affette da candidosi, ed altamente reattivi nei confronti degli antigeni di *Candida albicans*. Il TF del loro sangue periferico è stato successivamente riprodotto in vitro utilizzando una linea linfoide ampiamente descritta (Viza, D, 1975, 1982; De Vinci, C., et al., 1996; Masi, M., et al., 1996) ed incapsulato in dosi di 1UI (Masi, M., et al., 1996). La posologia prevedeva somministrazione orale con

una dose iniziale di 2U ogni tre giorni per 15 giorni, e successivamente, 1U settimanale per 6 mesi. Il trattamento antimicotico, per lo più locale, veniva instaurato all'inizio della terapia immunomodulante e proseguito per sole 2 settimane (Masi, M., et al., 1996).

### **Risultati e Discussione**

Età media, range, periodi di trattamento, follow-up, risultati clinici delle pazienti trattate sono riportate nella Tabella. Complessivamente le pazienti sono state monitorate per un periodo di 153 anni, di cui 88 prima e 53 dopo trattamento con Transfer Factor. Si sono osservati 429 episodi di candidosi vaginale prima dell'immunoterapia e 50 durante e/o dopo trattamento immunomodulante. L'indice di recidività complessivo (IR) (calcolato dividendo il numero di episodi con il numero dei mesi d'osservazione moltiplicato per 100) osservato, è stato pari 77,4 prima e, 15,1 dopo. Il test di valutazione statistica (Test di Wilcoxon per dati accoppiati, eseguito confrontando l'IR di ciascun paziente prima e dopo trattamento) ha mostrato un'alta significatività ( $P=0,0005$ ). 39 pazienti su 58, pari al 67% non hanno tuttora mostrato recidiva alcuna e la ricerca colturale della *Candida albicans*, mediante tampone vaginale, si è mostrata costantemente negativa, accompagnandosi alla scomparsa della sintomatologia dolorosa, pruriginosa e di perdite vaginali. Non si sono osservati effetti collaterali.

I nostri dati confermano che la somministrazione orale di Transfer Factor specifico per candida è privo di effetti collaterali, gradito alle pazienti, vista l'alta compliance (nessuna paziente ha infatti interrotto il trattamento), e contribuisce significativamente al contenimento del numero di episodi recidivanti di CVR da *Candida albicans*.

### **Bibliografia**

-Carvalho LP, Bacellar O, Neves N, de Jesus AR, Carvalho EM. Downregulation of IFN-gamma production in patients with recurrent vaginal candidiasis. J Allergy Clin Immunol 2002;109(1):102-5

-Conte R, Masi M, Pizza G, Ricci G, Specchia F, Morini M, Trombetti S, Zucchelli P, Sacchi R: Il transfer factor nel trattamento di quadri clinici diversi: candidiasi mucocutanea cronica, infezioni gravi, sindrome di Bechet. La Trasfusione del Sangue XXVIII:386-396, 1983.

-De Vinci C, Pizza G, Cuzzocrea DE, Menniti D, Aiello E, Maver P, Corrado G, Romagnoli P, Dragoni E, Lo Conte G, Riolo U, Masi M, Severini G, Fornarola V &

Viza D. The use of transfer factor for treating female recurrent cystitis (RC): A preliminary observations. *Biotherapy* 9:1-6, 1996.

-Fidel PL Jr . Distinct protective host defenses against oral and vaginal candidiasis. *Med Mycol* 2002; 40(4):359-75

-Kirkpatrick CH & Greenberg LE. Treatment of chronic mucocutaneous candidiasis with transfer factor. In: Khan A, Kirkpatrick CH, Hill NO, eds. *Immune Regulators in Transfer Factor*. New York: Academic Press, 1983: 547-562.

-Levin AS, Spitler LE, Stites DP, Fudenberg HH: Wiskott- Aldrich syndrome, a genetically determined cellular immunologic deficiency: Clinical and laboratory responses to therapy with Transfer Factor. *Proc Acad Sci Usa*,1970: 67, 821-828.

-Littman BH, Rocklin RE, Parkman R & David JR. Transfer Factor treatment of chronic mucocutaneous candidiasis: requirement for donor reactivity to candida antigen. *Clin Immunol Immunopathol*, 1978, 9:97-105.

-Luzi G., Businco L., Aiuti F. Primary Immunodeficiency Syndromes in Italy: A Report of the National Register in Children and Adults. *Journal of Clinical Immunology*, 3, 4, 1983.

-Masi M, De Vinci C, Transfer factor in chronic mucocutaneous candidiasis. *Biotherapy* 9:7, 1996

-Nyirjesy P. Chronic vulvovaginal candidiasis. *Am Fam Physician* 2001; 63(4):697-702

-Piccinni MP, Vultaggio A, Scaletti C, Livi C, Gomez MJ, Giudizi MG, Biagiotti R, Cassone A, Romagnani S, Maggi E.J. Type 1 T helper cells specific for *Candida albicans* antigens in peripheral blood and vaginal mucosa of women with recurrent vaginal candidiasis. *Infect Dis* 2002;186(1):87-93

-Rosen F.S., Wedgwood R.J., Eibl M., et. al. Report of a meeting held on September 4, 1991 at Tomamu, Hokkaido, Japan. In "Immunodeficiencies", Ed. F.S. Rosen and Seligman M., Harwood Academic Publishers GmbH, 1993.

-Santoni G, Boccanera M, Adriani D, Lucciarini R, Amantini C, Morrone S, Cassone A, De Bernardis Immune cell-mediated protection against vaginal candidiasis: evidence for a major role of vaginal CD4(+) T cells and possible participation of other local lymphocyte effectors. *Infect Immun* 2002;70(9):4791-7

-Viza D, Goust JM, Moulias R, Trejdosiewicz LK, Collard A, Mueller-Bérat N. In vitro production of transfer factor by lymphoblastoid cell lines. *Transplan P* 1975; VII (suppl.1): 329- 333.

-Viza D, Boucheix Cl, Césarini JP, Ablashi DV, Armstrong G, Levine PH, Pizza G. Characterization of a human lymphoblastoid cell line, LDV/7, used to replicate transfer factor and immune RNA. *Biol Cell* 1982; 46:1-10.

### **TAVOLA - Immunoterapia con Transfer Factor in pazienti affette da candidosi vaginale ricorrente.**

#### **Popolazione**

Pazienti n. 58

Età (anni) 37±8 (range 20-55)

#### **Trattamento**

Chemioterapia locale

Immunoterapia (TF-Candida)

#### **Risultati**

	<b><u>Giorni</u></b>	<b><u>Media±ds*</u></b>		
Follow-up pre-TF±sd	32109	554±611		
Terapia TF-Candida	19062	329±293		
Follow-up TF-Candida	24211	417±450		
Follow-up totale	56320	971±771		
Recidive pre-TF-Candida		n. 429	n. 7	
Recidive post-TF-Candida		n. 50	n. 1	
Indice di Recidività totale pre-TF-Canddida		<b>77,4</b>		
Indice di Recidività totale post-TF-Candida		<b>15,1</b>		
Wilcoxon accoppiato		P=	<b>0,0005</b>	
Pazienti non recidivate	39/58 (67%)			

(\*ds = deviazione standard)